Aus der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses
Charlottenburg-Westend.
(Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Werner Schultz)

Morbus Basedowii als Contraindikation gegen Neosalvarsanbehandlung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Wilhelm Schulze

aus Soldin (Neumark)

Tag der Promotion: 23. Dezember 1933.

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.

112

Aus der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses
Charlottenburg-Westend.
(Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Werner Schultz)

Morbus Basedowii als Contraindikation gegen Neosalvarsanbehandlung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Wilhelm Schulze

aus Soldin (Neumark)

Tag der Promotion: 23. Dezember 1933.

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. G o c h t.
Referent: Prof. S c h u l t z.
Korreferent: Prof. v. B e r g m a n n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wenn wir die Zeit seit der Einführung des Salvarsans in die Therapie überblicken, so sehen wir Perioden, in denen die überwältigenden Erfolge dieser Therapie im Vordergrund stehen, abwechseln mit Perioden, in denen die unerwünschten Nebenerscheinungen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt sind. Um bei den immer wiederholten Angriffen auf die Salvarsan-Therapie die Meinung der Fachleute zu eruieren, hat Jadassohn-Breslau eine paneuropäische Rundfrage unternommen. Fast ausnahmslos haben sich die ausländischen Syphilidologen der Erklärung der Deutschen dermatologischen Gesellschaft angeschlossen, in welcher die hervorragende Bedeutung des Salvarsans zur Bekämpfung der Syphilis als Volkskrankheit und seine relativ große Ungefährlichkeit bei Vorsicht in Fabrikation und Anwendung betont wird. Und dennoch scheint es, als wollten jene Stimmen nicht zur Ruhe kommen, die immer wieder wegen unzähliger unerwünschter Begleiterscheinungen vor der Verwendung von Salvarsan warnen. Unter diesen Erscheinungen stehen natürlich die sogenannten Salvarsantodesfälle im Vordergrund des Interesses.

Es liegt nicht in der Hand des Arztes, die Nebenwirkungen auszuschalten, die durch unbrauchbar gewordene Salvarsanpräparate bedingt sind. Seine Aufgabe ist es vielmehr, Vorsicht in der Anwendung zu üben und vor allem 3 Punkte zu beachten: Indikation, Dosierung und allgemeine Vorsichtsmaßregeln.

Das Hauptanwendungsgebiet des Salvarsans ist die frische Syphilis in den beiden ersten Stadien, in denen neben der Heilung des Kranken der Schutz der Allgemeinheit von größter Bedeutung ist. Denn kein anderes Antisyphiliticum beseitigt die Ansteckungsmöglichkeit in so kurzer Zeit wie das Salvarsan. Ebenso wichtig wie die Frage der Indikationsstellung ist die der Dosierung; im Salvarsan haben wir ein Mittel vor uns, daß insofern eine Sonderstellung unter den Medikamenten einnimmt, als eine Unterdosierung in ihren Auswirkungen fast noch schädlicher ist, als die Ueberdosierung. Die Richtlinien zur Anwendung der Salvarsanpräparate schreiben für die ersten Injektionen Dosis I (0,15 g) und II (0,3 g) Neosalvarsan vor, bei kräftigen jugendlichen Männern Dosis III (0,45 g). Bei späteren Einspritzungen nehme man Dosis III und IV (0,6 g) Neosalvarsan. Auch bei Abortivkurven sollte bei Männern Dosis IV und bei Frauen Dosis III als Einzelgabe niemals überschritten werden. Bei diesen Maximaldosen sollen die Zwischenräume zwischen den einzelnen Injektionen 3 bis 7 Tage betragen, bei Anwendung kleinerer Gaben können die Einspritzungen in kürzeren Zwischenräumen wiederholt werden. Die Gesamtmenge Neosalvarsan, die in einem Zeitraum von 5 Wochen gegeben wird, soll bei einer reinen Neosalvarsankur 4,0 bis 5,0 g nicht überschreiten. Voraussetzung für die Anwendung von Höchstmengen ist jedoch, daß die Kur andauernd gut vertragen

wird. Ueber den Zwischenraum zwischen den einzelnen Kuren endlich läßt sich erfahrungsgemäß sagen, daß man mit der 2. Kur grundsätzlich 4 Wochen nach Abschluß der 1. beginnen soll. Eng verbunden mit diesen Vorschriften über die Dosierung ist die Beachtung einer Reihe technischer Vorsichtsmaßregeln: Das Neosalvarsan soll in 3 bis 10 ccm ca. 20° warmen destillierten Wassers gelöst werden, im Notfalle kann man jedoch auch einfach abgekochtes Leitungswasser verwenden, nur darf es wegen Bildung unlöslicher Verbindungen nicht kalkhaltig sein. Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß das Medikament vollständig gelöst sein soll, und die Injektion sofort nach der Lösung vorgenommen werden muß. Die Einspritzung selbst hat desto langsamer zu erfolgen, je konzentrierter die Lösung ist. Die heute fast restlos geübte Applikation ist die intravenöse, nur bei Frauen und Kindern mit absolut ungenügenden Venen und, wenn man bei schweren Erkrankungen äußerst vorsichtig sein muß, wähle man die intramuskuläre Injektion von kleinen Gaben unter Zusatz von Anaestheticis. Um einen vollen therapeutischen Triumpf feiern zu können, muß der Arzt neben diesen technischen Vorschriften sein Hauptaugenmerk auf den Kranken selbst richten. Wenn auch die Salvarsanverträglichkeit nach Rasse, Alter und Geschlecht verschieden ist, so ist doch von größter Wichtigkeit der Zustand des Kranken, besonders in Bezug auf neben der Lues bestehende andere Krankheiten.

Im Lehrbuch von Riecke hält Buschke das Salvarsan für contraindiziert bei: „Geschwüren des Magen-Darmkanals, wo starke Blutungen entstehen können, bei schweren Herzfehlern, besonders nicht kompensierten, bei Myocarditis, Endocarditis, Cor debile, starker Arteriosklerose, Fettdegeneration und Infiltration des Herzmuskels, besonders auch bei Coronarsklerose, Aneurysma, Basedow. Aber auch bei syphilitischer Herzaffektion kann die Anwendung des Mittels gefährlich sein, bei akuten und in meisten Fällen chronischer Nephritis, bei Alkoholismus, schwerem Diabetes, parenchymatöser und fortgeschrittener interstitieller Hepatitis; bei schwerer Anaemie, vorgeschrittener Leukaemie, degenerativen Affektionen des Zentralnervensystems, aber auch bei einfacheren sind die Gefahren nicht vorauszusehen. Bei Augen- und Ohrenerkrankungen, besonders im Nervenapparat, können Schädigungen eintreten. Auch frühere Arsenbehandlung erhöht die Gefahr".

Trotz dieser genauen Anwendungsvorschriften sind immer noch Zwischenfälle vorgekommen und beschrieben worden, unter denen naturgemäß Todesfälle im Vordergrund des Interesses stehen.

Fischer weist darauf hin, daß der Nachweis einer echten Neosalvarsan-Intoxikation oft sehr schwierig sei und spricht allein dem anatomischen Befund die Entscheidung zu, ob das Salvarsan, oder andere Einwirkungen die Erscheinungen des Salvarsan-Todes herbeiführen.

Schon 1913 hat Wechselmann eine Statistik veröffentlicht, in der er die ursächliche Bedeutung des Salvarsans für den größten Teil seiner Fälle ablehnt. Sie seien vielmehr technischen

Fehlern oder mangelhafter Indikationsstellung zum Opfer gefallen.

Die Statistik von Mentgenberger weist allein 274 Fälle auf. Schmitt, der diese Aufstellung eingehend kritisch sichtete, schied 102 Fälle aus, da bei ihnen der Zusammenhang mit der Salvarsanapplikation nicht erbracht wurde. Von den 22 von Obermiller publizierten Fällen bringt v. Zumbusch nur 11 in Zusammenhang mit der Salvarsandarreichung. Weiter wurden Salvarsantodesfälle beschrieben von Frühwald, Zumbusch, Bruhns und Löwenberg, Hahn und Fahr, Woenckhaus und anderen. Die Patienten waren teils nach einer der ersten Injektionen, teils im Verlauf weiterer Salvarsankuren ad Exitum gekommen oder waren einer kombinierten Kur zum Opfer gefallen. Fälschungen des Präparates glauben die Autoren ausschließen zu können, da auch andere Kranke mit der gleichen Kontrollnummer behandelt wurden und die Injektionen ohne die geringsten Schädigungen überstanden.

Kurz nach Beginn der Salvarsanära wurden relativ häufiger Todesfälle nach Salvarsan beobachtet und beschrieben, und wenn auch in der neueren Literatur immer wieder Fälle von Salvarsanschäden und -Todesfällen beschrieben werden — im Vergleich zur ungeheuren Zahl der Einspritzungen sind diese jedoch nur verschwindend wenige —, und die Klinik der Salvarsanvergiftung hinreichend bekannt ist, so interessiert doch jeder einzelne Fall hinsichtlich der angewandten Dosis und vor allem hinsichtlich der Vernachlässigung geringfügiger Nebenwirkungen und mangelhafter Berücksichtigung anderer Krankheiten (Zieler).

Wir sind in der Lage, einen Fall aus eigener Beobachtung anzuführen, bei dem ein bestehender Basedow zur Salvarsan-Intoxikation und schließlich zum Tode führte. Es handelt sich um eine 37jährige Patientin, die am 19. Januar 1933 mit der Diagnose: Masern auf unsere Abteilung verlegt wurde.

Familienanamnese: Vater gelähmt, Mutter an Herzschwäche gestorben, 9 gesunde Geschwister.

Eigene Anamnese: In der Pubertät bemerkte Patientin ein Dikkerwerden des Halses. Seitdem leidet sie häufig an Schweißausbruch und Durchfall, die sich jedoch bei fleischfreier und kohlehydratreicher Kost bessern.

1914 Brust- und Rippenfellentzündung.

Im Januar 1932 bekam Patientin nach häuslichem Aerger Gallenkoliken und Gelbsucht.

Im März/April 1932 lag Patientin wegen ihres Basedow im Krankenhaus. Sie hatte 20 Pfund an Gewicht abgenommen und häufig Herzklopfen. Mit einer Gewichtszunahme von 20 Pfd. und in wesentlich gebessertem Allgemeinzustand konnte sie nach 10 Wochen entlassen werden.

Seit Oktober 32 bemerkt Patientin Hervortreten beider Augen, stärkeres Anschwellen des Halses und Zittern der Hände. Vor 3 Jahren zog sich Patientin eine Lues zu. Noch im gleichen und im darauffolgenden Jahr wurde je eine antiluische Kur durchgeführt, nach denen die Wassermann'sche Reaktion positiv blieb. Die Beschwerden

von Seiten des Basedow haben in den letzten Wochen erheblich zugenommen. Wegen ihrer Unruhe, Herzangst und der profusen Schweiße suchte Patientin daher am 3. I. 33 ein Berliner Krankenhaus auf.

Dort wurde Patientin als Vollbasedow mit Luminaletten und Brom behandelt. Der Grundumsatz betrug + 50,2%, Sputum: Tbc.-Bazillen negativ. Nachdem Patientin etwas ruhiger geworden war, wurde wegen der seropositiven Lues mit einer Neosalvarsankur und zur gleichen Zeit mit einer Insulinkur am 11. I. 33 begonnen.

Es wurden 3 Injektionen zu 0,3 ccm. Neosalvarsan verabfolgt, Gesamtmenge 0,9 ccm. Die letzte Injektion war am 16. I. 33. Am darauffolgenden Tage (17. I. 33) bekam Patientin hohes Fieber, während die beiden ersten Injektionen reaktionslos vertragen wurden. Im Blutbild fanden sich 2 Jugendliche, 12 Stabkernige, 52 Segmentkernige, 28 Lymphocyten und 6 Monocyten bei einer Leukopenie von 3.600. Am 18. I. Temperatur 38,2°, Patientin klagte über Mattigkeit. Da die Temperatur im Laufe des Tages auf 40,0° stieg, und sich außer einer akuten Kreislaufschwäche kein Befund erheben ließ, wurde eine Herxheimersche Reaktion angenommen.

Am 19. I., (dem 8. Tage nach der ersten und 3. Tag nach der letzten Injektion) Ausbruch eines morbilliformen Exanthems mit angeblich Koplikschen Flecken auf der linken Wangenschleimhaut. Auf Befragen gab Patientin an, eine Nichte hätte vor einigen Wochen Masern gehabt. Unterstützt durch diese Angabe hielt man das Exanthem für ein Masernexanthem und verlegte die Patientin auf die Infektionsabteilung des Krankenhauses Westend.

Aufnahme am 19. I. 33.

Status: 37jährige, 1,57m große Frau in mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, keine allgemeinen Drüsenschwellungen. Kein Ikterus.

Ueber Stamm und Oberschenkel disseminiert ein morbilliformes Exanthem, mikropapulös, hellrot und nicht juckend.

Kopf frei beweglich.

Augen: Conjunctivitis, Exophthalmus, Stellwag und Möbius positiv, Gräfe negativ. Pupillen reagieren prompt.

Nase: Leichte Sekretion.

Hals: Am linken M. sternocleidomastoideus pulsierende Schwellung der Thyreoidea.

Thorax: Schmal und lang.

Lungen: Grenzen in gehöriger Höhe und gut verschieblich. Klopfschall rechts etwas kürzer als links. Rechts leichtes Giemen und Brummen mit verschärftem Atemgeräusch.

Herz: Grenzen beiderseits leicht verbreitert. Paukender 1. Herzton, sonst reine Töne. Puls mäßig gefüllt, 124/Minute. Blutdruck nach Riva Rocci 120/75.

Abdomen: Weich und leicht eindrückbar. Leberrand 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, Milz nicht palpabel.

Extremitäten: Frei beweglich, feinschlägiger Tremor der Hände.

Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft, kein Babinski. Augensymptome siehe oben.

Verlauf: 19. I. 33 Kontinua von 39°. Im Blutbild Leukopenie von 4.000, Polynucleose von 80%.

20. I. 33 das Exanthem konfluiert am Stamm, an den Beinen mehr fleckförmig. Im Urinsediment hyaline Cylinder.

21. I. 33: bei Anlegen einer Staubinde am Arm treten massenhaft Petechien auf, die sich vorzugsweise im vom Exanthem befallenen Gebiet finden. Bei gutem Allgemeinbefinden ist Patientin fast fieberfrei.

23. I. 33: erneuter Temperaturanstieg auf 40°. Das Exanthem ist abgeblaßt, die Zunge glatt und hochrot. Das rote Blutbild ist normal.

24. I. 33: Fieberremission, Auftreten von Ikterus. Leberhöhe in der Mamillarlinie gemessen: absolut 8,5, relativ 11,5 cm. Leukocytenzahl 12.700.

25. I. 33: Erneuter Temperaturanstieg. Auf der linken Lunge Bronchialatmen und Dämpfung.

26. I. 33: Patientin ist somnolent, der Puls flatternd bis 150/Minute, tiefe Atmung, Collaps. Um 14.10 h Exitus letalis.

Sektionsbericht: (28. I. 33) Leichendiagnose: Akute gelbe Leberatrophie mit geringgradiger Verkleinerung und Verfettung der Leber. Status nach mehrfachen Neosalvarsan-Injektionen (3. Kur). Höchstgradiger Ikterus. Ausgedehnte cholämische Blutungen in der Haut. Schwere haemorrhagische Broncho-Pneumonie mit besonderer Beteiligung des rechten Ober- und Unterlappens, in geringem Grade in der ganzen linken Lunge. Großer derber Milztumor. Rotes Knochenmark im ganzen Oberschenkel. Dilatation des rechten und linken Ventrikels. Subependymale Blutungen im rechten Seitenventrikel. Sehr große Struma mit reichlichen Colloidknoten.

Sektionsprotokoll:

Leiche einer 37jährigen Frau in mäßigem Ernährungszustand. Zeichen des Todes sind vorhanden. Die Hautfarbe ist tief gelb. Die Skleren sind ebenfalls gelb gefärbt. An den Schultern und Armen viele bis linsengroße braun-rote Fleckchen.

Brustsitus: Bei der Eröffnung sinken die Lungen nur wenig zurück. Die rechte Lunge liegt handtellerbreit hinter dem Sternum. Nirgends Verwachsungen, im rechten Brustraum ca. 30 ccm. einer trüben rötlichen Flüssigkeit, links keine fremde Flüssigkeit.

Im Herzbeutel finden sich ca. 50 ccm. einer rötlich-gelben Flüssigkeit. Das Herz ist gut kontrahiert, die Herzbeuteloberfläche mit ziemlich viel Fett überwachsen. Das Herz ist größer als die Leichenfaust, es wiegt 290 gr. Die Pulmonalisäste enthalten elastisches Gerinnsel. Im Herzinnern finden sich Cruor und Speckgerinnsel. Die Klappen zeigen keine Auflagerungen, sie sind sehr gelb gefärbt und gut schlußfähig, die Muskulatur ist etwas verdickt. Farbe bräunlich-gelblich-rot. Die Coronargefäße sind gelb und zeigen keine Einlagerungen. Der rechte Ventrikel ist ebenfalls erweitert.

Die rechte Lunge ist von schwerem Gewicht, die Konsistenz ist fest, derb, Farbe dunkelrot, die Schnittfläche ist noch dunkler.

Die linke Lunge hat ein nicht so schweres Gewicht, die Farbe ist auch etwas heller, besonders auf der Schnittfläche. Die Gefäße von beiden Lungen sind gelb und haben kleine fleckförmige Einlagerungen. Die Schleimhaut der Bronchien ist rötlich verfärbt.

Halsorgane: Die Zunge ist glatt. Die Tonsillen sind nicht vergrößert, es lassen sich einige trübe gelbe Tropfen herausdrücken. Die Schleimhaut des Oesophagus ist blaß und zeigt keine Besonderheiten. Die Trachealschleimhaut ist besonders im unteren Ende dunkelrot gefärbt. Die Schilddrüse ist vergrößert und hat kirschgroße runde Einlagerungen. Auf der Schnittfläche zeigt sich im übrigen Drüsenstruktur. Die Aorta ist gelb verfärbt (Ikterus).

Bauchsitus: Das ziemlich fettreiche Netz ist schürzenartig über die eingefallenen Därme geschlagen. In der Bauchhöhle ist kein fremder Inhalt. Die Leber überragt in der Parasternallinie um 4 Querfinger den Rippenbogen. Gallensteine sind nicht fühlbar. Der Magen erscheint klein. Alle übrigen Organe sind am richtigen Ort zu fühlen. Die Appendix ist 5 cm. lang, frei beweglich ins kleine Becken geschlagen. Das Peritoneum ist glatt und glänzend.

Die Leber ist von gehöriger Größe, vielleicht etwas zu klein, sehr weiche Konsistenz. Auf dem Schnitt Auflösung jeder scharfen Zeichnung. Besonders weiches Parenchym von grau geblicher bis graubrauner schmutziger Farbe. In der Gallenblase reichliche dunkle Galle. Die Gallenwege sind frei durchgängig. Nirgends Stenosen oder Steinverschluß. Magen und Darmkanal sind ohne besonderen Befund. Die Schleimhaut ist zart und blaß. Die Milz ist sehr groß, 3 Handteller groß, von derber schlaffer Konsistenz. Es läßt sich mäßig Pulpa mit dem Messer abstreifen. Das Pankreas zeigt feine Läppchenstruktur. Die Nieren sind von gehöriger Größe und Konsistenz. Sie lassen sich leicht aus ihrer Kapsel lösen. Deutliche Markrindengrenze. Die Nierenbecken sind klein. Die Ureteren schlank und durchgängig. Die Blasenschleimhaut ist blaß. Gehörige Uterusgröße. Schlanke Tuben. Ovarien o. B. Die Rectumschleimhaut ist blaß und zart. Alle Bauchorgane und das Fettgewebe sind reichlich gelb.

Unsere Patientin kommt in ein Berliner Krankenhaus lediglich wegen ihrer starken Beschwerden von Seiten des Morbus Basedow, die in den letzten Monaten erheblich zugenommen haben. Sie hofft, sie würde mit dem gleichen Erfolg wie 1932 nach einigen Wochen Krankenhausaufenthalt erheblich gebessert sein. Da entdeckt man ihre positive Wassermannsche Reaktion. Von Seiten der Lues hat sie keinerlei Beschwerden, obwohl ihr Wassermann niemals, auch nicht unmittelbar nach den ersten beiden Neosalvarsankuren, seronegativ war. 1932 hatte man wegen ihrer Kachexie von einer antiluetischen Kur Abstand genommen, jetzt leitet man sie ein. Nach der 3. Injektion nun, am 6. Tag der Neosalvarsankur tritt plötzlich Fieber auf, das in den nächsten Tagen auf 40° steigt. Am 9. Tag tritt dann zu einem typischen Termin ein mobilliformes Exanthem auf.

Es ist wohl nicht anzunehmen, daß eine Frau von 37 Jahren an

Masern erkrankt, weil ihre Nichte sie vor einigen Wochen gehabt hat. Im übrigen ist das Auftreten von Masern mit tödlichem Ausgang während einer Salvarsankur ebenso unwahrscheinlich wie das Auftreten von Scharlach während einer Quecksilberkur. Außerdem ist zu bemerken, daß die Rötung der Conjunktiven des Auges nicht nur für Masern, sondern auch für Salvarsanintoleranz charakteristisch ist. St. Szandicz-Wien hält sie für einen Vorläufer von Begleiterscheinungen einer Salvarsankur insbesondere des Salvarsanexanthems. Wie wir später sehen werden, ist auch die Leukopenie häufig bei Salvarsanintoxikation beobachtet worden.

Ich möchte also doch mit Sicherheit annehmen, daß es sich im vorliegenden Falle um ein Salvarsanexanthem handelte, trotz der Koplikschen Flecke, die im übrigen bei Masern doppelseitig und nicht gleichzeitig mit dem Beginn des Exanthems aufzutreten pflegen. Nach einer kurzen Fieberremission, in der 12.700 Leucocyten bei einem normalen roten Blutbild gezählt werden, steigt dann das Fieber wieder auf 40°, und es tritt unter zunehmender Vasmotorenschwäche und den Zeichen beginnender Bronchopneumonie der Tod ein.

In Parallele hierzu wollen wir einen kürzlich veröffentlichten Fall von Neosalvarsanvergiftung mit letalem Ausgang bei Morbus Addison bringen (Hellfors). Bei diesem handelt es sich um eine 42 Jahre alte Frau, die wegen Luesverdachts zur Provokation der Wassermannschen Reaktion 0,15 g Neosalvarsan intravenös injiziert bekam. Während der Injektion traten keine Besonderheiten ein außer Angabe der Patientin über metallischen Geschmack im Mund. 20 Minuten danach Frösteln und ½ St. später Schüttelfrost mit schwerem peripheren Kreislaufkollaps und 40° Fieber. Nach 0,5 mgr. Suprarenin und 0,4 ccm Hexeton erholte sich Patientin etwas, aber trotz Calcium, Kampfer, Suprarenin, Strychnin, Hexeton und Strophantin schritt das Bild schwersten Vasomotorenkollapses unaufhaltsam vorwärts. Nach 11½ Stunden setzten profuse schleimige Stühle ein, kurz vor dem Exitus Trübung des Bewußtseins, Tod 12½ Stunden nach der Injektion.

Sektionsbericht: Zeichen alter Tuberkulose ohne sichere Eingangspforte. Doppelseitige Nebennierentuberkulose mit vollständiger Verkäsung des ganzen Organs, so daß makroskopisch kein Parenchym mehr zu erkennen ist. Schwielige Verdickung der Kapsel. Mikroskopisch einzelne Parenchymreste, zahlreiche nachgewiesene Tuberkel im Schwielengewebe der Kapsel. Höchstens mittlere Entwicklung des lymphatischen Rachenrings. Akute katarrhalische Entzündung der Portaldrüsen. Atrophie, Anaemie, Dilatation des Herzens. Ganz geringe Atherosklerose der großen und der Kranzarterien. Geringes Lungenödem; geringe Hypostase. Keine Verwachsungen, keine Narben oder Kalkherde, parenchymatös fettgewebiger Thymuskörper (8,5 g). Mittlere Entwicklung der Schilddrüse. Mäßige pulpöse Schwellung und Erweichung der Milz mit noch erkennbarer Follikelschwellung. Ausgedehnte alte, aber lockere Verwachsungen des Sigma, Cöcum, Appendix im kleinen Becken und vereinzelter

anderer Darmschlingen, sowie zwischen Netz und Milz. Dünnflüssiger grau-grüner Darminhalt mit Kotbröckeln im Dünn- und Dickdarm. Leber (mikroskopisch: ganz vereinzelte Miliartuberkel), Gallenwege, Pankreas o. B. Geringe fleckförmige Hyperaemie der grauen Substanz des Gehirns. Keine, auch nicht petechiale, Blutungen des Gehirns.

Zweifellos liegt auch hier ein Todesfall vor, der, parallel zu dem oben angeführten Basedowfall, wahrscheinlich hätte vermieden werden können, wenn eine exakte Indikation und vor allem Gegenindikation gestellt worden wäre. Denn es handelt sich offenbar um eine Salvarsanintoxikation, die durch die innersekretorisch gestörte Reaktionslage der Patientin gefördert wurde. Um den Zusammenhang zwischen dieser veränderten Reaktionslage und der Arsenschädigung zu verstehen, wollen wir uns die Pathogenese der Arsenintoxikation vor Augen führen, die wir einer Monographie von Ernst Friedrich Müller entnehmen:

„Wenn Arsen in Form von Salvarsan oder Neosalvarsan intravenös gegeben wird, so kommt es auf dem Wege der Zirkulation zu einer Verteilung des Arsens in alle Gewebe und Organe des Körpers, die vom Blutstrom erreicht werden. Die Arsenkonzentration im Serum sinkt dabei sehr rasch; verhältnismäßig hohe Arsenmengen werden also bereits wenige Sekunden nach der Injektion in die vom peripheren Kreislauf erreichten Gewebe abgelagert. (Diese beim Menschen gefundenen Verhältnisse entsprechen dem Tierversuch, der nötig ist, um sich über das weitere Schicksal des Arsens zu orientieren). In der gleichen Zeit, in der das Arsen aus dem Blutstrom verschwindet, ist die nachweisbare Arsenmenge in der Leber noch verhältnismäßig gering. Dieser Zustand der ersten Arsenverteilung bleibt jedoch nur wenige Minuten bestehen. Sehr rasch kommt es auf Kosten des sich vermindernden Arsengehalts der übrigen Organe zu einem beträchtlichen Anwachsen der in der Leber nachweisbaren Arsenmengen und zur Ausscheidung durch die Galle und in die Lymphe.

Zu gleicher Zeit mit der beschriebenen Umgruppierung beträchtlicher Arsenmengen aus Organen und Geweben in die Leber wird eine Reaktion im gesamten vegetativen Nervensystem erkennbar, wie wir sie ähnlich vom Peptonschock her kennen. Es kommt zu einer mehr oder weniger deutlichen Kontraktion der peripheren Gefäße mit gleichzeitiger entsprechender Erweiterung der Lebergefäße. Dabei ändet sich die Leucocytenverteilung (Abfall in der Peripherie, Anwachsen im Splanchnikusgebiet), die Verteilung des Serumalbumin und -globulin und anderer Bestandteile des Blutserums. . . . . Die an sich völlig normale, zur Ausscheidung des injizierten Fremdstoffes notwendige und in keinem Fall nach Salvarsangaben fehlende Allgemeinreaktion tritt bei manchen Individuen mit besonderer Heftigkeit auf und führt dadurch zu klinischen Erscheinungen. Dabei können besonders intensive Kontraktionen in den peripheren Gefäßen bis zum klinischen Bild des Schüttelfrostes, die entgegenge-

setzte Reaktion des Splanchnikusgebietes bis zu klinischen Erscheinungen von Seiten des Magendarmtraktus führen (Erbrechen, Uebelkeit)."

Weiter führt Müller aus, daß eine bestimmte vom vegetativen Nervensystem geleitete Tonuseinstellung der Organe für eine gleichmäßige Ausscheidung nötig ist. Durch Ueberreizung des vegetativen Nervensystems nun kann diese Tonuseinstellung bei bestimmten Individuen schon bei gewöhnlichen Arsendosen nachlassen. Die Arsenausscheidung hört dann auf, während die Konzentration im Blut auf 0 sinkt. In der Haut treten dann Gefäß- und Funktionsstörungen auf, und damit kommt es zu Erythembildung und anderen klinisch bekannten vasculären Symptomen.

Auch Buschke und Freymann halten die Hypothese für am wahrscheinlichsten, daß es sich bei der Salvarsantoxikation um eine primäre Schädigung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems handelt. Grumach ist der Meinung, daß diese Erschütterung des autonomen Nervensystems und dadurch bedingter Exanthembildung zwar sehr einleuchtend sei, es müsse aber ihr hypothetischer Charakter betont werden. Eine Deutung, daß das Exanthem eine direkte Folge der toxischen Wirkung des Salvarsans auf die Gefäßendothelien und Zellen der Haut sei, habe mindestens ebenso viel Wahrscheinlichkeit für sich.

Nach dem Vorgesagten und den Erfahrungen der Literatur ist es wahrscheinlich, daß diese Ueberreizung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems besonders bei Erkrankungen mit ausgesprochener Beteiligung des vegetativen Nervensystems eintritt, vor allem also beim Morbus Basedow und Morbus Addison. Es ist besonders in der ausländischen Literatur bei vegetativ Stigmatisierten, also neurasthenischen Personen mit allgemeiner Labilität des autonomen Nervensystems allein schon wegen der „Crises nitritoides" anläßlich von Salvarsanbehandlung wiederholt zur größten Vorsicht gemahnt worden. Viele Autoren, z. B. Galliot, Juster und Babalian, Levy, vor allem Milian weisen auf den Zusammenhang hin, der vielfach zwischen Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion und den nitritoiden Krisen besteht.

Unter nitritoiden Krisen versteht man die ersten nach intravenöser Injektion von Salvarsanpräparaten auftretenden unangenehmen Nebenerscheinungen, die wegen der Aehnlichkeit mit den Erscheinungen nach Einatmen von Amylnitrid ihre Bezeichnung bekamen. Diese Krisen treten gewöhnlich schon während der Injektion oder kurze Zeit später auf und sind meist leichter, abortiver, seltener schwerer Natur. Sie treffen hauptsächlich den Magendarmkanal und Respirationsapparat, weniger häufig das Sehvermögen. Bis zu einem gewissen Grade entsprechen sie den Erscheinungen der Anaphylaxie (Jordan, Milian).

Da das Bild der nitritoiden Krise bei uns weniger bekannt zu sein scheint, soll es an Hand einer Schilderung von Milian wiedergegeben werden. Er berichtet dort von einem seiner Assistenten, der Husten, Niesen und Schweißausbruch bekam, wenn nur eine Am-

pulle Neosalvarsan in seiner unmittelbaren Nähe geöffnet wurde. Um sich von dieser störenden Ueberempfindlichkeit zu befreien, ließ er sich 2 cgr. Neosalvarsan subkutan injizieren. Etwa 1 Minute später setzte jedoch eine nitritoide Krise ein mit Kopfschmerz, Erbrechen, Conjunctivitis, Schwellung des Gesichts, Herzklopfen, Beklemmungsgefühl und Todesangst.

Babalian berichtet von sehr empfindlichen Kranken, bei denen der angioneurotische Symptomkomplex allein durch den Geruch des Salvarsans und zwar in schwerer Form ausgelöst wurde. Er schlägt daher vor, solche Patienten von der Salvarsantherapie auszuschließen, bei denen sich eine Ueberempfindlichkeit schon durch den Geruch verrät. Auch Grumach hält die Wahrnehmung von Aethergeruch während der Injektion beim Kranken für ein warnendes Zeichen.

Eine umfangreiche Literatur entstand, besonders in Frankreich, um die Verträglichkeit des Salvarsans zu heben und Nebenwirkungen auszuschalten. Zunächst soll das einfache Verfahren von Kolle genannt werden, der 24 Stunden vor der Injektion der Volldosis 0,05 bis 0,1 g Salvarsan einspritzt. Ferner werden eine Reihe von Methoden angegeben, die ein anderes Lösungsmittel für das Neosalvarsan vorschlagen. Nach Spiethoff wird durch Auflösung von Salvarsan im Blutserum dessen Toxicität herabgesetzt. Oliver und Jamada haben festgestellt, daß eine 3%ige Gelatinelösung die Giftigkeit des Salvarsans vermindert. Eine große Literatur besteht über die Verwendung von Zuckerlösungen, vor allem Traubenzucker als Lösungsmittel (Scholtz, Wiesenack, Duhod u. a.). Es sollen dadurch nicht nur Nebenwirkungen ausgeschaltet werden, sondern auch die Wirkung auf die Syphilis verstärkt werden. Eine große Bedeutung hat das Adrenalin als subkutane und intravenöse Injektion sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behebung der nitritoiden Krise gewonnen. So empfiehlt Milian 1 bis 3 Tropfen der 1‰igen Adrenalinlösung zur Injektionsflüssigkeit hinzuzusetzen oder ½ bis 1 ccm subkutan zu verabfolgen. Auch Friboes behandelt die Encephalitis harmorrhagica, eine häufig beschriebene Komplikation im Verlauf einer Salvarsankur, mit 3×1 mgr. Suprarenin intragluteal.

Nach den Erfahrungen der Literatur hat es den Anschein, als leisteten diese Mittel sowohl prophylaktisch als auch zur Behandlung von Salvarsanschäden recht gute Dienste.

In der Deutschen Literatur wird selten auf die Gefährlichkeit der Salvarsantherapie bei vegetativer Stigmatisierung hingewiesen. So nennt Linser als begünstigende Momente beim Zustandekommen von Salvarsanintoxikation lediglich Grippe, Nierenerkrankung, Schwangerschaft, schwere organische Herdveränderungen unter Einfluß der Spätlues, allgemein konsumierende Erkrankungen, Unterernährung und Alkoholismus. Im Handbuch der Salvarsantherapie von Kolle und Zieler wird jedoch häufig auf den Zusammenhang zwischen Störungen der Schilddrüse und der Nebennieren ei-

nerseits und der Salvarsanbehandlung andererseits hingewiesen: „Endokrines System und vegetatives Nervensystem verflechten sich hier auf das Innigste . . . . Steigern sich die Erkrankungen des innersekretorischen Systems zu den ausgesprochenen Bildern des Basedow, Addison, Diabetes mellitus, Fettsucht u. a., so ist selbstverständlich die allergrößte Vorsicht geboten".

Es hat Zeiten gegeben, in denen wegen der sich aus unbekannten Gründen häufenden Zwischenfälle bei Salvarsanbehandlung Beschränkung in der Anwendung dieses Mittels gefordert wurde. Wenn es auch den Anschein hat, daß bei richtiger Dosierung und bei Einhaltung sämtlicher Vorsichtsmaßregeln, bei Verwendung einwandfreier Präparate und bei bester Technik Salvarsanschäden nicht zu vermeiden sind, so müssen wir das bei einem Mittel, das so Hervorragendes leistet, mit in Kauf nehmen. Es ist gewiß bedauerlich, daß dieses ausgezeichnete Heilmittel nicht ohne Nachteile ist, aber wir glauben, daß bei exakter Beachtung aller Komplikationen, die der Entstehung von Salvarsanschäden förderlich sein könnten, die Zahl dieser noch erheblich reduziert werden kann. Mögen diese Ausführungen dazu beitragen!

Zusammenfassung: Obwohl häufig Todesfälle während oder unmittelbar nach Salvarsanbehandlung veröffentlicht wurden, die mit mehr oder weniger Recht dem Salvarsan zugeschrieben werden, kann an der Bedeutung dieses hervorragenden Heilmittels für die Therapie nicht gezweifelt werden. An Hand eines Falles von Neosalvarsantod bei Morbus Basedow, der in Parallele gesetzt wird zu einem kürzlich veröffentlichten Fall von Neosalvarsantod bei Morbus Addison, werden die Beziehungen des vegetativen Nervensystems zu dem therapeutisch zugeführten Salvarsan erläutert. Bei Störungen der inneren Sekretion nun kann es unter Umständen zu schweren Intoxikationen kommen, die den Tod herbeiführen. Andererseits aber können auch, ähnlich dem anaphylaktischen Schock, schon geringe Salvarsanmengen kurze Zeit nach der Injektion zu dem Bilde der nitritoiden Krise führen, das besonders in der ausländischen Literatur häufig beschrieben ist. Um sowohl Zwischenfälle dieser leichten Form, als auch schwere Intoxikationen zu vermeiden, wird der Morbus Basedow als Contraindikation gegen eine Neosalvarsanbehandlung angesehen.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. W. Schultz, Professor an der Universität Berlin und dirigierender Arzt an der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Westend, auf dessen Anregung hin vorliegende Arbeit entstand, spreche ich für die freundliche Ueberlassung des Materials und das rege Interesse, das er der Arbeit entgegenbrachte, auch an dieser Stelle meinen gehorsamsten Dank aus.

Literatur.

1.) Bruhns: B. kl. W. 1921, S. 681.
2.) Bruhns und Löwenberg: B kl. W. 1919, Nr. 39/40.
3.) Buschke und Freymann: B. kl. W. 1921, Br. 15.
4.) Duhot: Zbl. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten 1922, Bd. 7 (ref. Wechselmann).
5.) Fischer: D. m. W. 1915, Nr. 31/32.
6.) Fibroes: Lehrbuch d. Haut- und Geschlechtskrankheiten (Urban und Schwarzenberg 1928).
7.) Frühwald: M. m. W. 1911, Nr. 40.
8.) Galliot: Progr. méd. Jhrg. 51, Nr. 24.
9.) Grumach: Zbl. d. Haut- und Geschlechtskrankh. 1924, Bd. 12, H. 3—4.
10.) Hahn und Fahr: M. m. W. 1920, Nr. 43.
11.) Hellfors: Med. Kl. 1933, Nr. 4.
12.) Jadassohn: Int. Kongr. f. Sexualforschung 1926, Berlin.
13.) Jordan: Zbl. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 32, S. 313 fg.
14.) Juster: Bull. de la soc. franc. de derm. et syph. 1922, Jhrg. 4.
15.) Juster und Babalian: Ref. de méd. 1923, Jhrg. 40, Nr. 6.
16.) Kolle und Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie (Urban u. Schwarzenberg 1925).
17.) Levy: Ann. de Mal. ven. 1923. Jhrg. 18.
18.) Linser: Klin. W. 1925. Nr. 11/M. m. W. 1925, Nr. 9.
19.) Loewenberg: Klin. W. 1924, Nr. 23.
20.) Mentgenberg: Entw. u. gegenw. Stand d. Arsentherapie (Fischer 1913).
21.) Milian: Ann. Mal. ven. 1921, Jhrg. 16, H. 1./Jhrg. 17, H. 1. Rév. int. méd. 1922, Jhrg. H. 3.
22.) Müller E. F.: M. m. W. 1926, Nr. 44.
23.) Obermiller: B. kl. W. 1913.
24.) Oliver und Jamada: Zbl. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten 1923, Bd. 7 (ref. Schloßberger).
25.) Richtlinien zur Anwendung der Salvarsanpräparate (D. m. W. 1921, Nr. 51).
26.) Riecke: Lehrb. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten (Fischer 1923).
27.) Schmitt: M. m. W. 1914, Nr. 24/25.
28.) Scholtz: D. m. W. 1921, Nr. 50.
29.) Spiethoff: M. Kl. 1914, Nr. 14.
30.) Szandicz: W. kl. W. 1926, Nr. 26.
31.) Wechselmann: Uebe die Pathogenese der Salvarsantodesfälle (Urban und Schwarzenberg, Berlin 1913).
32.) Wiesenack: Berl. klin. Wo. 1921, Nr. 30.
33.) Woenckhaus: M. m. W. 1923, Nr. 21.
34.) v. Zumbusch: M. m. W. 1916, Nr. 21.

Lebenslauf.

Ich, Wilhelm Schulze, wurde am 8. März 1906 in Soldin N/m. als Sohn des Tierarztes Paul Schulze geboren.

Von Ostern 1912 bis 1917 besuchte ich die Mittelschule meiner Heimatstadt. Am 12. April 1917 bestand ich die Aufnahmeprüfung in das kgl. preuß. Kadettenkorps in Köslin, um mich der Offizierslaufbahn zu widmen. Als dann 1919 die Kadettenhäuser aufgelöst wurden, siedelte ich auf das Gymnasium in Pyritz über, wo ich am 15. März 1926 das Abiturientenexamen bestand.

Nun bezog ich Ostern 1926 die Universität München, war 1927 bis 28 in Frankfurt/M. und ging 1928 bis 29 nach Greifswald, wo ich am 26. Februar 1929 das Physikum mit „Gut" bestand. Von 1929 bis 32 studierte ich in Berlin, und bestand hier am 3. August 1932 das Staatsexamen mit dem Prädikat „Gut".

Seit dem 1. September 1932 arbeite ich als Medizinalpraktikant im städtischen Krankenhaus Westend, und zwar vom 1. September bis zum 31. Dezember 1932 auf der I. Chirurgischen Abteilung (Dir. Dr. E. Neupert) und seit dem 1. Januar 1933 auf der II. Inneren Abteilung (Prof. Dr. W. Schultz).